doi:10.11659/jjssx.07E025016

·临床研究·

子宫内膜样癌中错配修复蛋白表达缺失的临床病理意义

任丽伊,杨雨寒,徐 瑶,李 潇,冯 燕 (武汉市第一医院病理科,湖北 武汉 430022)

[摘 要] **目的** 探讨错配修复蛋白表达缺失与子宫内膜样癌病理特征的相关性。**方法** 回顾性分析武汉市第一医院2019年1月至2024年12月诊断为子宫内膜样癌的136例患者的临床病理学资料,采用免疫组化染色法检测癌组织中错配修复蛋白的表达情况,分析错配修复蛋白表达缺失与临床病理特征之间的相关性。**结果** 共40例子宫内膜样癌患者出现错配修复蛋白表达缺失,PMS2、MLH1、MSH6及MSH2的缺失率分别为25.0%(34/136)、23.5%(32/136)、4.4%(6/136)及2.2%(3/136)。其中MLH1与PMS2蛋白表达缺失在低肿瘤分化程度、高FIGO分级、深肌层浸润、累及子宫下段、发病年龄偏低及肿瘤最大径≥2 cm的患者中更多见,表达缺失率更显著(P<0.05)。**结论** 错配修复蛋白表达缺失与侵袭性高、不良预后的子宫内膜样癌病理特征密切相关。

[关键词] 子宫内膜样癌;错配修复蛋白;病理特征
[中图分类号] R737.33 [文献标志码] A [收稿日期] 2025-07-02

Clinicopathological significance of the loss of mismatch repair protein expression in endometrioid carcinoma

REN Li-yi, YANG Yu-han, XU Yao, LI Xiao, FENG Yan (Department of Pathology, Wuhan First Hospital, Wuhan Hubei 430022, China)

Abstract: Objective To investigate the correlation between mismatch repair protein expression loss and clinicopathological features of endometrioid carcinoma. **Methods** A retrospective analysis was conducted on the clinicopathological data of 136 patients diagnosed with endometrioid carcinoma at Wuhan First Hospital from January 2019 to December 2024. Immunohistochemical staining was used to detect the expression of mismatch repair proteins in the cancerous tissues. The correlation between the loss of mismatch repair protein expression and clinicopathological features was analyzed. **Results** Mismatch repair protein expression loss was observed in 40 patients with endometrioid carcinoma. The expression loss rates of PMS2, MLH1, MSH6, and MSH2 were 25.0%(34/136), 23.5%(32/136), 4.4%(6/136), and 2.2%(3/136), respectively. Among these, MLH1 and PMS2 expression loss was more frequent in cases with poor differentiation, high FIGO grade, deep myometrial invasion, involvement of the lower uterine segment, younger age at onset, and maximum tumor diameter ≥2 cm, and the rate of expression loss was significantly higher (P<0.05). **Conclusion** Mismatch repair protein expression loss is closely associated with pathological features of endometrioid carcinoma that indicate high invasiveness and poor prognosis.

Keywords: endometrioid carcinoma; mismatch repair protein; pathological features

子宫内膜癌是女性生殖系统常见的恶性肿瘤之一,我国子宫内膜癌发病率呈逐年上升且年轻化趋势,其发病率约为7.03/100 000[1-2]。子宫内膜癌发病机制尚不完全明确,可能与肥胖、多囊卵巢综合征、长期雌激素暴露、绝经期晚及遗传因素等有关[3]。DNA错配修复(mismatch repair, MMR)基因MLH1、MSH2、MSH6及PMS2正常表达时能修复DNA复制过程中产生的错误配对,任何一种MMR基因突变,都可造成错配修复功能缺陷,从而触发肿瘤发生机制,引起林奇综合征(Lynch syndrome, LS)[4]。临床上,子宫内膜癌出现任意一种MMR蛋白表达缺失,可视为LS相关性子宫内膜癌(Lynch syndrome-associated endometrial cancer, LS-EC)[5]。近期子宫内膜癌分子分型显示,LS-EC预后比散发性子宫内膜样癌差[6]。子宫内膜癌是女性LS患者最早发生的LS相关恶性肿瘤,确诊子宫内膜癌后,10年内发生其他LS相关肿瘤的风险为25%,15年后风险达50%[7]。因此,检测子宫内膜癌患者癌组织中MMR蛋白的表达具有重要意义。目前,采用免疫组化法检测癌组织中MMR蛋白的表达情况是初步筛查LS-EC最经济且简便易行的方法,虽然基因筛查是诊断LS的金标准,但因费用昂贵等原因,国内检测覆盖率极低,故临床上大多采用免疫组化法检测。

子宫内膜癌有多种组织学亚型,最常见的是子宫内膜样癌,占比80%~90%[8]。本研究通过免疫组化法检测评估子宫内膜样癌患者的MMR蛋白表达情况,并分析其与子宫内膜样癌病理特征的相关性,以期为临床精准筛查提供理论依据。

[通信作者] 冯 燕,E-mail:1610434770@qq.com

1 资料与方法

1.1 临床资料

收集本院病理数据库中2019年1月至2024年12月收治的311例子宫内膜样癌患者的病理样本。纳入标准:①经病理诊断为子宫内膜样癌;②经手术完整切除肿瘤;③临床数据完整。排除标准:①合并其他子宫相关恶性肿瘤;②手术前接受过新辅助治疗。最终纳入136例符合条件的病理样本,对患者临床病理学资料进行回顾性分析,由2位高年资病理医师复阅HE切片及免疫组化染色切片并共同诊断。统计患者发病年龄、肿瘤浸润深度、肿瘤分化程度、肿瘤大小、国际妇产科联合会(The International Federation of Gynecology and Obstetrics,FIGO)病理分级、有无淋巴结转移、有无神经/脉管侵犯及是否累及子宫下段等临床病理学相关数据。本研究经我院伦理委员会审核批准(批准号:科伦[2025]86号)。

1.2 免疫组化染色方法

1.2.1 材块选择 光镜下观察HE切片,选取含足量肿瘤成分和正常内对照的材块。

1.2.2 免疫组化染色 Envision两步法:首先,将石蜡切片脱蜡至水,用PBS多次冲洗,采用EDTA溶液行抗原修复;再用PBS冲洗3次,滴加正常血清封闭,室温下孵育20 min,去除封闭液,分别滴加4种鼠抗人的MLH1、MSH2、MSH6、PMS2单克隆抗体,于4 ℃环境下孵育过夜,用PBS冲洗3次;滴加酶标二抗辣根酶标记工作液,室温孵育30 min,用PBS冲洗3次;滴加DAB显色液显色,用自来水多次冲洗,苏木素染色3 min,流水冲洗3 min,置于0.3%盐酸乙醇中快速分化数秒,立即流水冲洗3 min,再用EDTA溶液反蓝40~60 s,流水冲洗3 min,随后依次浸入85%乙醇、95%乙醇、无水乙醇各30 s完成脱水。最后用二甲苯透明、中性树胶封片。免疫组化相关试剂及鼠抗人MLH1、MSH2、MSH6、PMS2单克隆抗体均购自Dako生物抗体公司。

1.3 MMR蛋白染色结果判读

判读前应先检查内对照是否表达良好,内对照包括正常子宫内膜腺上皮细胞、血管内皮细胞、平滑肌细胞、淋巴细胞等,细胞核阳性着色(棕褐色)为有效,若内对照染色为阴性,结果不可信。内对照判读阳性,肿瘤细胞核明确着色,可判断为阳性,与着色比率、染色强弱以及分布范围无关。内对照着色正常,肿瘤细胞核不着色,判读为阴性。若为仅胞浆着色、核内离散点灶阳性或背景着色,染色强弱不均,内对照阳性,可判为阴性。本研究中136例样本结果判读均有效。

1.4 统计学方法

采用SPSS 26.0统计软件对数据进行分析,计数资料用率(%)表示,比较采用χ^2检验,以$P<0.05$为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 MMR蛋白在子宫内膜样癌中的表达情况

在136例子宫内膜样癌患者的癌组织中,共40例子宫内膜样癌患者出现错配修复蛋白表达缺失,MMR蛋白表达缺失率为29.4%(40/136)。PMS2、MLH1、MSH6及MSH2的缺失率分别为25.0%(34/136)、23.5%(32/136)、4.4%(6/136)及2.2%(3/136)。其中32例子宫内膜样癌患者存在MLH1、PMS2蛋白同时表达缺失,2例患者存在PMS2蛋白单独表达缺失,3例患者存在MSH2和MSH6蛋白同时表达缺失,3例患者存在MSH6蛋白单独表达缺失。4种蛋白表达缺失免疫组化染色表现为核染色呈阴性,可见阳性内对照(图1)。

2.2 MMR蛋白表达缺失与临床病理特征的相关性

通过分析4种错配修复蛋白表达缺失与临床病理特征之间的关系发现,MLH1和PMS2蛋白表达缺失在低肿瘤分化程度、高FIGO分级、深肌层浸润、累及子宫下段、发病年龄偏低和肿瘤最大径≥2 cm的患者中更为多见,表达缺失率更显著($P<0.05$),患者是否出现淋巴结转移、神经/脉管侵犯则与MLH1和PMS2蛋白表达缺失无明显相关性($P>0.05$)。而MSH2和MSH6蛋白表达缺失与患者发病年龄、肿瘤分化程度、肿瘤浸润深度、FIGO分级、是否累及子宫下段、肿瘤大小、有无淋巴结转移及有无神经/脉管侵犯均无明显相关性($P>0.05$),见表1。

3 讨论

本研究发现,MLH1和PMS2、MSH2和MSH6蛋白表达缺失常成对发生,MLH1和PMS2蛋白表达缺失率高于MSH2和MSH6;PMS2或MSH6蛋白表达单独缺失偶有发生,而MLH1或MSH2蛋白表达单独缺失却未出现。究其原因,MMR基因表达产物MLH1和PMS2、MSH2和MSH6蛋白分别配对成二聚体,且遵守二聚体规则,MLH1是稳定PMS2所必需的,MLH1表达缺失必然导致PMS2表达缺失,但若PMS2单独缺失,MLH1仍可能正常表达[9]。同理,MSH2和MSH6中,可

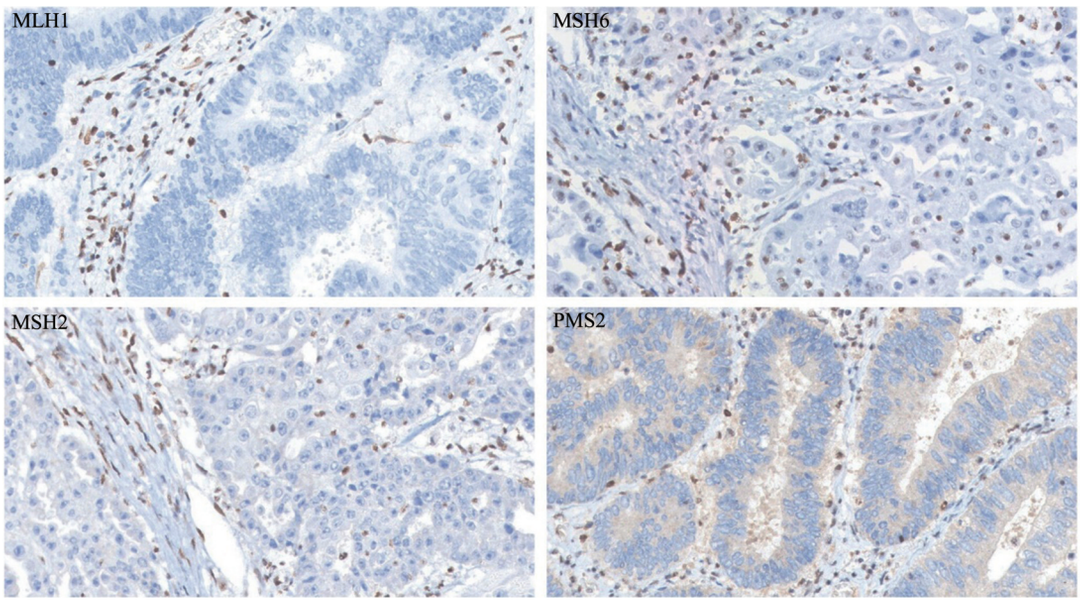


图1 4种MMR蛋白表达缺失免疫组化表现(×20)

表1 MMR蛋白表达缺失与临床病理特征的相关性[例(%)]

项目		*n*	MLH1缺失	PMS2缺失	MSH2缺失	MSH6缺失
发病年龄	<60岁	51	18(35.3)*	19(37.3)*	3(5.9)	6(11.8)
	≥60岁	85	14(16.5)	15(17.6)	0(0)	0(0)
FIGO分级	1~2级	110	17(15.5)	19(17.3)	2(1.8)	5(4.5)
	3级	26	13(50.0)#	13(50.0)#	1(3.8)	1(3.8)
累及子宫下段	是	24	10(41.7)*	11(45.8)*	1(4.7)	1(4.7)
	否	112	22(19.6)	23(20.5)	2(1.8)	5(4.5)
浸润深度	<1/2肌层	89	16(18.0)	17(19.1)	1(1.1)	4(4.5)
	≥1/2肌层	47	16(34.0)*	17(36.2)*	2(4.3)	2(4.3)
肿瘤分化程度	高-中分化	136	23(19.5)	25(21.2)	3(2.5)	6(5.1)
	低分化	18	9(50.0)*	9(50.0)*	0(0)	0(0)
肿瘤最大直径	<2 cm	60	8(13.3)	9(15.0)	0(0)	3(5.0)
	≥2 cm	76	24(31.6)*	25(32.9)*	3(3.9)	3(3.9)
淋巴结转移	是	1	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
	否	135	32(23.7)	34(25.2)	3(2.2)	6(4.4)
神经/脉管侵犯	是	13	2(15.4)	2(15.4)	0(0)	0(0)
	否	123	30(24.4)	32(26.0)	3(2.5)	6(4.9)

*:$P<0.05$;#:$P<0.01$

单独出现MSH6表达缺失。在本研究中,PMS2蛋白表达缺失率最高。有学者认为,仅PMS2突变的个体发生LS相关肿瘤的风险较低[10]。一项欧洲队列研究表明,这可能受到遗传修饰因子和生活方式等因素的综合影响[11]。除基因胚系突变外,MLH1基因启动子甲基化也可引发基因沉默[12],继而造成MLH1蛋白表达缺失。MLH1甲基化阳性引起的MLH1和PMS2蛋白缺失通常诊断为散发型子宫内膜样癌[13]。

本研究还发现,MLH1与PMS2蛋白表达缺失多见于低年龄段人群,在60岁以下患者中,其发生率显著升高,该结果与相关研究报道的LS-ES发病呈年轻化趋势的结论一致[14]。

本研究数据分析显示,子宫内膜样癌FIGO分级较高、分化程度较低、肿瘤浸润深度较深、累及子宫下段的患者,其MLH1和PMS2蛋白表达缺失率越高,差异具有统计学意义,同时,肿瘤范围较大的患者MLH1和PMS2蛋白表达缺失率也较高。这些病理特征提示肿瘤侵袭性更高,预后更差。这个结论与Doulgeraki等[15]学者的研究结果相似,dMMR引起的子宫内膜样癌的复发率、病死率更高。笔者认为该结果与LS的发病机制有关,需要后续进一步研究证明。

本研究中,MSH2和MSH6蛋白表达缺失率较低,且与各病理特征表现无明显相关性。子宫内膜癌相关研究表明,MSH2蛋白表达缺失率高于其他3种蛋白,但MSH2蛋白表达缺失常出现在非子宫内膜样癌亚型中,如透明细胞癌、浆液性乳头状癌或恶性中胚叶混合瘤等高侵袭性亚型[16-17]。此外,有研究认为,MSH2表达缺失及子宫内膜相关肿瘤的发生机制可能与线粒体功能障碍有关[18]。笔者猜想,MSH2胚系突变引起的LS-EC预后较差。

本研究中MMR蛋白表达缺失与患者是否出现淋巴结转移、神经/脉管侵犯无明显相关性,主要原因可能与子宫内膜样癌的整体侵袭性低于其他亚型有关,另一方面可能归因于收集病例的数量有限。

综上,本研究发现MLH1和PMS2蛋白的表达缺失与患者临床病理特征存在一定的内在联系,更容易出现于年龄<60岁、肿瘤累及子宫下段、肿瘤最大径≥2 cm、肿瘤FIGO分级更高、肿瘤分化程度更低、浸润程度更深等病理特征的子宫内膜样癌患者中。错配修复蛋白检测可应用于临床风险分层评估、辅助治疗决策制定,并可用于预测患者远期预后。